

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 235-22

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 25 28 846 A1

①1

Offenlegungsschrift 25 28 846

②1

Aktenzeichen: P 25 28 846.4

②2

Anmeldetag: 27. 6. 75

③3

Offenlegungstag: 22. 1. 76

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

1. 7. 74 USA 484841

8. 5. 75 USA 574202

⑤4

Bezeichnung:

1-Sulfonyl-2,5(6)-substituierte-benzimidazole und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter:

Pfenning, J., Dipl.-Ing.; Maas, I., Dipl.-Chem. Dr.; Seiler, H., Dipl.-Ing.;
Meinig, K.-H., Dipl.-Phys.; Lemke, J.-M., Dipl.-Ing.;
Spott, G., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Pat.-Anwälte, 1000 Berlin,
8000 München u. 8900 Augsburg

⑦2

Erfinder:

Paget jun., Charles Johnson, Indianapolis;
Wikel, James Howard, Greenwood; Ind. (V.St.A.)

DT 25 28 846 A1

9 1. 76 509 884/1134

29/90

ORIGINAL INSPECTED

2528846

PFENNING - MAAS - SEILER
MEINIG - LEMKE - SPOTT
8000 MÜNCHEN 40
SCHLEISSHEIMERSTR. 299

X-3991A

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, V. St. A.

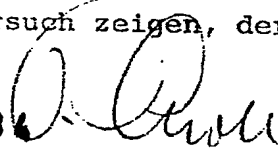
1-Sulfonyl-2,5(6)-substituierte-benzimidazole und Ver-
fahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung bezieht sich auf neue 1-Sulfonyl-2,5(6)-substituierte Benzimidazole, die interessante antivirale Mittel sind, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Der Krankheitsbefall des oberen Atmungstraktes durch Viren ist ziemlich hoch. Einer Schätzung zufolge gibt es in den Vereinigten Staaten von Amerika jährlich nahezu 1 Billion derartiger Krankheitsfälle. Untersuchungen in England (Tyrell und Bynoe, 1966) zeigten, daß 74 % der an Erkältung leidenden Personen durch Rhinoviren infiziert waren. Nachdem bereits über 80 Stämme von Rhinoviren identifiziert wurden, ist die Entwicklung eines vernünftigen Rhinovirenvaccins nicht möglich. Man scheint dieser Erkrankung daher eher durch eine chemotherapeutische Behandlung begegnen zu können.

Die Fähigkeit chemischer Verbindungen zur Unterdrückung des Wachstums von Viren in vitro läßt sich ohne weiteres durch einen Virenblättchensuppressionsversuch zeigen, der dem von

509884/1134

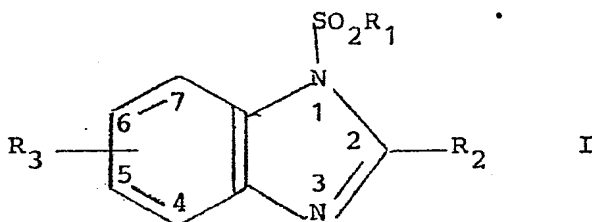


Siminoff in Applied Microbiology 9(1), 66(1961) beschriebenen Versuch ähnlich ist.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung neuer Sulfonylbenzimidazole, die das Wachsen bestimmter Viren unter Ein- schluß von 25 Stämmen von Rhinoviren, Polio (Typen I, II, III), Coxsackie (A9, A21, B5), Echovirus (Stämme 1,2,3,4) und Mengovirus hemmen. Es ist bekannt, daß Rhinoviren zu- sammen mit der üblichen Erkältung auftreten. Die erfindungs- gemäßen Verbindungen eignen sich potentiell zur Behandlung solcher Vireninfektionen bei warmblütigen Tieren und bei Menschen.

Bestimmte antifugale 1-Dimethylaminosulfonyl-2-aminobenz- imidazole sind aus DT-OS 2 206 010 und US-PS 3 853 908 bekannt.

Die Erfindung ist nun auf neue pharmakologisch wirksame 1-Sulfonyl-2,5(6)-substituierte-benzimidazole der For- mel I



gerichtet, worin

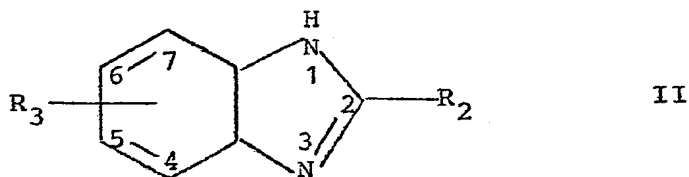
R₁ für C₁-C₅-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Thiazol-2-yl, 2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-Methyl- amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl oder R₄R₅N- steht, wobei

die Substituenten R_4 und R_5 unabhängig voneinander C_1 - C_3 -Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino bedeuten,

R_2 Wasserstoff, Methyl, Amino, Acetamido oder Methylamino ist,

R_3 für C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Propargyloxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)oxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)methyloxycarbonyl, 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)äthyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, alpha-Methylbenzyloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonylmethyl, 1-(C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl)äthyl, Hydrazinocarbonyl, Carboxy, Carboxamido, N-(C_1 - C_4 -Alkyl)carboxamido, N-(C_1 - C_4 -Alkoxy)carboxamido, Hydroxymethyl, Cyano, Methylsulfonyl oder Trifluormethyl steht und sich der Substituent R_3 in Stellung 5 oder 6 befindet.

Diese Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, indem man ein tautomeres Benzimidazol der Formel II



mit einem Sulfonylchlorid der Formel R_1SO_2Cl , worin die Substituenten R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

Unter tautomerem Benzimidazol wird ein Benzimidazol verstanden, das an einem der beiden Stickstoffatome durch ein Wasserstoffatom substituiert sein kann. Das am Stickstoff unsubstituierte Benzimidazol, das in Stellung 5 des Benzolrestes substituiert ist, hat eine entsprechende tautomere Form, bei der sich der Substituent alternierend auch in Stellung 6 befindet. Das isomere Gemisch läßt sich angeben, indem man die alternierenden Stellungen durch 5(6) numeriert. Infolge einer solchen Tautomerie erhält man bei der Umsetzung eines 5(6)-substituierten Benzimidazols mit einem Sulfonylchlorid ein Isomerengemisch aus 5(6)-substituierten Sulfonylbenzimidazolen.

Im folgenden werden die Definitionen für die verschiedenen oben verwendeten allgemeinen Substituenten beschrieben. Die Angabe Furan bezieht sich auf einen über Stellung 2 oder Stellung 3 gebundenen Furanrest. Unter Thienyl wird der Thiophenrest verstanden, der über seine Stellung 2 oder 3 gebunden ist. Die Angabe Thiazol-2-yl oder 2-Thiazol bezieht sich auf den über die Stellung 2 gebundenen Thiazolrest. Unter 1,3,4-Thiadiazol-2-yl oder Thiadiazol-2-yl wird der über die Stellung 2 gebundene 1,3,4-Thiadiazolrest verstanden. Die Angabe 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl oder 2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl bezieht sich auf einen über die Stellung 5 gebundenen 2-substituierten 1,3,4-Thiadiazolrest.

Unter C₁-C₈-Alkyl werden geradkettige oder verzweigte aliphatische Reste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Amyl, Isoamyl, sec.-Amyl, sec.-Isoamyl (1,2-Dimethylpropyl), tert.-Amyl (1,1-Dimethylpropyl), Neopentyl, Hexyl, Isohexyl (4-Methylpentyl), sec.-Hexyl (1-Methylpentyl), 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl,

1,3-Dimethylbutyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Isoheptyl (5-Methylhexyl), sec.-Heptyl (1-Methylhexyl), 2,2-Dimethylpentyl, 3,3-Dimethylpentyl, 4,4-Dimethylpentyl, 1,2-Dimethylpentyl, 1,3-Dimethylpentyl, 1,4-Dimethylpentyl, 1,2,3-Trimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylbutyl, 1,1,3-Trimethylbutyl, Octyl, Isooctyl (6-Methylheptyl), sec.-Octyl (1-Methylheptyl) oder tert.-Octyl (1,1,3,3-Tetramethylbutyl). Die Angabe C_1-C_8 -Alkyl beinhaltet C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_5 -Alkyl und C_1-C_7 -Alkyl. Die Angabe C_1-C_8 -Alkylcarbinol bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte aliphatische Alkohole mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie sie durch die Angabe C_1-C_8 -Alkyl beispielsweise belegt sind. Unter C_1-C_8 -Alkoxy werden Ätherreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie sie durch die Angabe C_1-C_8 -Alkyl exemplifiziert sind. C_1-C_8 -Alkoxy bedeutet beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, Amyloxy, Isoamyloxy, 1,2-Dimethylpropoxy, tert.-Amyloxy, Neoptentyloxy, Hexyloxy, (2-Methyl-1-pentyl)oxy, (4-Methyl-2-pentyl)oxy, (2-Äthyl-1-butyl)oxy, Heptyloxy, 2-Heptyloxy, Octyloxy, 2-Octyloxy, (2-Äthylhexyl)oxy, Isooctyloxy oder (2,2,4-Trimethyl-1-pentyl)oxy. Die Angabe C_1-C_8 -Alkoxy beinhaltet in ihrer Definition die Ausdrucksweise C_1-C_4 -Alkoxy.

Unter C_3-C_7 -Cycloalkyl werden die gesättigten alicyclischen Ringe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden, wie Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl und Cycloheptyl. Die Angabe C_3-C_7 -Cycloalkylmethyl bezieht sich auf durch gesättigte alicyclische Ringe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiertes Methyl, wie es durch die Angabe C_3-C_7 -Cycloalkyl exemplifiziert ist, wie Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder Cycloheptylmethyl. Unter C_3-C_7 -Cycloalkylalkohol werden beispielsweise Cyclopropanol, Cyclobutanol, Cyclopentanol, Cyclohexanol oder Cycloheptanol verstanden. Die Angabe C_3-C_7 -

Cycloalkylmethanol bezieht sich auf ein Methanol, das an seinem Kohlenstoffatom durch gesättigte alicyclische Ringe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wie Cyclopropanmethanol, Cyclobutanmethanol, Cyclopentanmethanol, Cyclohexanmethanol und Cycloheptanmethanol. Diese C_3 - C_7 -alicyclischen Methanole können aus den entsprechenden C_3 - C_7 -alicyclischen Carboxyaldehyden durch Reduktion hergestellt werden. Unter C_3 - C_7 -Cycloalkyläthanol werden Äthanole verstanden, die am Kohlenstoffatom in Stellung 1 durch gesättigte alicyclische Ringe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wie 1-Cyclopropanäthanol, 1-Cyclopentanäthanol oder 1-Cycloheptanäthanol. Diese Äthanole sind durch Reduktion der entsprechenden 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)-methylketone zugänglich. Die Angabe 1-(C_3 - C_7 -Cyclalkyl)äthyl bezieht sich auf Äthylreste, die am Kohlenstoffatom in Stellung 1 durch gesättigte alicyclische Ringe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sind. Unter C_1 - C_4 -Alkylaminen werden aliphatische Amine mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, wie Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin oder sec.-Butylamin. Die Angabe C_1 - C_4 -Alkoxyamin bezieht sich beispielsweise auf Methoxyamin, Äthoxyamin, Propoxyamin, Isopropoxyamin oder Butoxyamin.

Die bevorzugten Ausgangsprodukte sind Benzimidazole mit Substituenten in Stellung 5(6), die gegenüber dem zur Umsetzung verwendeten Sulfonylchlorid chemisch inert sind. Das Benzimidazol und das Sulfonylchlorid setzt man normalerweise in etwa äquimolaren Mengen ein, man kann jedoch gewünschtenfalls auch mit einem Überschuß eines der beiden Reaktionspartner arbeiten, ohne daß dadurch die Ausbeute an Produkt nachteilig beeinflusst wird. Die Umsetzung läßt sich in einer Reihe bekannter nichtreaktionsfähiger Lösungsmittel durchführen, beispielsweise in Aceton, Tetrahydrofuran (THF), tertiären Amiden, wie N,N-Dimethylformamid (DMF), sowie in chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Dichlormethan, Dichloräthan und Chloroform. Dem Reaktionsmedium kann ferner eine Base zugesetzt werden, die als Säurebindemittel dient. Beispiele hierzu geeigneter Basen sind Pyridin, Triäthylamin,

509884/1134

N-Methylmorpholin, Natriumbicarbonat und Natriumhydrid. Ein bevorzugtes Lösungsmittelmedium für die Umsetzung ist Aceton, das Triäthylamin enthält, oder Tetrahydrofuran mit Dimethylformamid, das Natriumhydrid als Base enthält.

Die Umsetzung wird am besten bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösungsmittelsystems durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man bei Rückflußtemperatur, und bei dieser Temperatur ist die Umsetzung innerhalb von 1 bis 48 Stunden im wesentlichen beendet.

Als Reaktionsprodukt erhält man 1-Sulfonylbenzimidazol, das im folgenden einfach als Sulfonylbenzimidazol bezeichnet wird. Das Produkt kann durch Filtrieren des Reaktionsgemisches und Einengen des Filtrats zur Einleitung einer Kristallisation isoliert werden. Wahlweise kann man das Reaktionsgemisch auch zur Trockne eindampfen und den Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton oder Methanol, behandeln, um auf diese Weise vorhandenes unlösliches Material abzutrennen und zu entfernen. Die das Sulfonylbenzimidazol enthaltende Lösung wird zum Kristallisieren des Produkts entweder eingeengt oder unter Bildung eines zweiten Rückstands eingedampft, den man dann beispielsweise in Methanol löst. Das gewünschte Sulfonylbenzimidazol wird aus der Methanollösung durch Kristallisation gewonnen.

Die Umsetzung des tautomeren Benzimidazols und des Sulfonylchlorids führt im allgemeinen zu einem 1:1 Gemisch aus den 5- und 6-substituierten Sulfonylbenzimidazol-Isomeren. Die Isomeren können durch fraktionierte Kristallisation oder säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Normalerweise kristallisiert das 6-Isomer aus einer Lösung des Gemisches zuerst aus. Setzt man beispielsweise Äthyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat mit Dimethylsulfamoylchlorid in Aceton, das Triäthylamin enthält, um, dann kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch zuerst Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat aus. Die Acetonmutterlaugen enthalten

vorwiegend Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat und Restmengen an 6-Isomer. Die Isomeren können durch ihre magnetischen Kernresonanzspektren im Bereich des Phenylprotons (7,0 bis 8,3 ppm) identifiziert werden.

Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich herstellen, indem man die entsprechenden Sulfonylbenzimidazolvorläufer acetyliert, hydrolysiert oder reduziert. Führt man die Umsetzungen mit Vorläufern durch, die ein isomeres Gemisch der Sulfonylbenzimidazole darstellen, dann kann man die hierbei erhaltenen isomeren Produkte beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch voneinander trennen.

Die 2-Acetamidossulfonylbenzimidazole können vorzugsweise durch Acetylieren des entsprechenden 2-Aminosulfonylbenzimidazols mit Essigsäureanhydrid hergestellt werden. Durch Rühren eines Gemisches aus Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat-Isomeren mit Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur erhält man beispielsweise Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat in Form eines Gemisches. Die isomeren 2-Acetamidossulfonylbenzimidazole können durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton oder vorzugsweise aus Methanol oder Äthanol voneinander getrennt werden.

Gemische von isomeren Sulfonylbenzimidazolestern können durch selektive Hydrolyse der stärker labilen Estergruppen voneinander getrennt werden. Ein Gemisch aus den Äthyl-1-diäthylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat-Isomeren kann man beispielsweise in wässrigem Kaliumhydroxid hydrolysieren. Das unlösliche nichtumgesetzte 6-Isomer wird durch Filtrieren abgetrennt. Das basische wässrige Filtrat enthält vorwiegend Kalium-1-diäthylaminosulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat und eine geringe Menge des 6-Isomersalzes. Das Filtrat wird

mit verdünnter Säure neutralisiert, worauf 1-Diäthylamino-sulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarbonsäure ausfällt und gewonnen wird. Die Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren können durch Umsetzen mit Thionylchlorid in Gegenwart eines C_1 - C_8 -Carbinol-lösungsmittels oder durch sonstige Veresterungsverfahren in an sich bekannter Weise in ihre Ester überführt werden. Esterhydrolysate, die in Stellung 2 Aminogruppen aufweisen, sollten im pH-Bereich von 5,0 bis 7,0 ausgefällt werden.

Ester, die keine Äthylester der 5(6)-Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren sind, können durch Umsetzen der entsprechenden 5(6)-Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren mit molaren Äquivalenten eines C_1 - C_8 -Alkylcarbinols, eines C_3 - C_7 -Cycloalkylalkohols, eines C_3 - C_7 -Cycloalkylmethanols, eines 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)äthanols, Allylalkohol, Propargylalkohol, Benzylalkohol, alpha-Methylbenzylalkohol oder Phenol mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in Gegenwart einer Spur eines Carbinolanions hergestellt werden. Bevorzugte Ester lassen sich herstellen, indem man die entsprechende Sulfonylbenzimidazolcarbonsäure mit Propanol, Isopropanol, Neopentylalkohol, Cyclobutanol, Cyclohexanol oder 1-(Cyclopropyl)äthanol (alpha-Methylcyclopropanmethanol) in Gegenwart von 1,1'-Carbonyldiimidazol in obiger Weise umsetzt. Die hierzu erforderlichen Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren können aus den entsprechenden Äthylestervorläufern durch basische Hydrolyse hergestellt werden. In ähnlicher Weise lassen sich die N-substituierten Sulfonylbenzimidazolcarbonsäureamide herstellen, indem man die gleichen Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren mit molaren Äquivalenten eines C_1 - C_4 -Alkylamins oder eines C_1 - C_4 -Alkoxyamins und mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in Dimethylformamid umsetzt. Verwendet man als Ausgangsprodukt die entsprechende 2-Acetamid-sulfonylbenzimidazolcarbonsäure, dann läßt sich der gewünschte 2-Aminoester oder das gewünschte 2-Amid durch basische Hydrolyse der 2-Acetylgruppe nach Veresterung oder Amidierung herstellen. So erhält man beispielsweise

durch Umsetzen von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäure mit einem Äquivalent Isopropylamin oder Methoxyamin und 1,1'-Carbonyldiimidazol in Dimethylformamid als Produkte 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-isopropylbenzimidazolcarboxamid oder 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-methoxybenzimidazolcarboxamid. Zu primären Amiden kann man gelangen, wenn man eine 5(6)-Sulfonylbenzimidazolcarbonsäure mit Ammoniak und 1,1'-Carbonyldiimidazol umsetzt.

Beispiele von Estern und Amiden der Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren der Formel I sind folgende:

1-Cyclopropylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclopropylester,

1-(2-Furan)sulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclopentylester,

1-(2-Thiophen)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclohexylester,

1-(2-Thiazol)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecycloheptylester

1-Cyclopentylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclopropylmethylester

1-/2-(1,3,4-Thiadiazol)sulfonyl/-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclobutylmethylester,

1-Cyclohexylsulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclopentylmethylester,

1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecycloheptylmethylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-
1-(cyclopropyl)äthylester,

1-Piperidinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbon-
säure-1-(cyclobutyl)äthylester,

1-Pyrrolidinosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-
1-(cyclopentyl)äthylester,

1-Diäthylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-
1-(cyclohexyl)äthylester,

1-Dipropylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbon-
säure-1-(cycloheptyl)äthylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbon-
säure-2-methylcyclohexylester,

1-Diäthylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-
3-methylcyclohexylester,

Isopropyl-1-(2-furan)-sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazol-
carboxylat,

Neopentyl-1-(2-thiazol)sulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazol-
carboxylat,

Cyclohexyl-1-(2-acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-
2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-methyl-
amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cyclopropyl)äthylester,

Neopentyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Isopropyl-1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Neopentyl-1-benzolsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Cyclobutyl-1-(2-thiophen)sulfonyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Cyclohexyl-1-(2-thiazol)sulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cyclopropyl)äthylester,

Neopentyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Cyclobutyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Isopropyl-1-(N-methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Cyclohexyl-1-dipropylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Isopropyl-1-pyrrolidinosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Neopentyl-1-piperidinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Cyclobutyl-1-piperidinosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazol-carboxylat,

1-Isopropylsulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbon-säure-4-methylcyclohexylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbon-säure-1-methylcyclohexylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-methylbenzimidazolcarboxamid,

1-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-N-äthylbenzimidazolcarboxamid,

1-Pyrrolidinosulfonyl-2-methylamino-5(6)-N-propylbenzimidazolcarboxamid,

1-Morpholinosulfonyl-2-methylamino-5(6)-N-isopropylbenzimidazolcarboxamid,

1-Dipropylaminosulfonyl-5(6)-N-butylbenzimidazolcarboxamid,

1-(3-Furan)sulfonyl-5(6)-N-sec.-butylbenzimidazolcarboxamid,

1-Pyrrolidinosulfonyl-5(6)-N-isobutylbenzimidazolcarboxamid,

1-Phenylsulfonyl-2-amino-5(6)-N-tert.-butylbenzimidazolcarboxamid,

1-Butylsulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-methoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Isobutylsulfonyl-2-methylamino-5(6)-N-äthoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Diisopropylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-N-propoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Diäthylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-isopropoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-N-butoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Piperidinosulfonyl-5(6)-N-isobutoxybenzimidazolcarboxamid,

1-/(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl/-2-methylamino-5(6)-N-sec.-butoxybenzimidazolcarboxamid und

1-Cyclopropylsulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-tert.-butoxybenzimidazolcarboxamid.

Die Äthylester der Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren oder der isomeren Gemische hiervon können mit Hydrazin in einem Carbinollösungsmittel zu den entsprechenden Hydraziden umgesetzt werden. So erhält man beispielsweise durch Rückflußkochen von Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat mit Hydrazinhydrat in Methanol das 1-Dimethylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid. Die Hydrazide oder ihre isomeren Gemische eignen sich zur Herstellung der entsprechenden Sulfonylbenzimidazolcarboxamide, indem man die Hydrazidfunktion durch Raney-Nickel spaltet. So erhält man beispielsweise durch Rückflußkochen von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid mit Raney-Nickel in Äthanol das 1-Dimethylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxamid. Entsprechende Amidgemische können durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt werden.

Die 5(6)-Hydroxymethylsulfonylbenzimidazole können in verschiedener Weise hergestellt werden. Die Äthylester der 1-Sulfonyl-2-substituierten-5(6)-benzimidazolcarbonsäuren

kann man chemisch unter Bildung der entsprechenden Hydroxymethylverbindungen reduzieren. Durch Reduktion von Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat mit Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran erhält man beispielsweise 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol. Ein besseres Verfahren besteht in der Umsetzung eines Sulfonylchlorids, der Formel R_1SO_2Cl mit dem entsprechenden 2-substituierten 5(6)-Hydroxymethylbenzimidazol. Das hierzu als Ausgangsmaterial erforderliche 5(6)-Hydroxymethylbenzimidazol kann aus der entsprechenden Äthyl-2-substituierten-5(6)-benzimidazolcarbonsäure durch Reduktion mit Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)aluminiumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie oben beschrieben hergestellt werden. Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung großer Mengen der als Zwischenprodukte benötigten Hydroxymethylsulfonylbenzimidazole geht von 4-Chlor-3-nitrobenzylalkohol aus. Der Benzylalkohol wird zu 4-Amino-3-nitrobenzylalkohol ammoniert. Der Nitroalkohol wird katalytisch mit 4-Hydroxymethyl-o-phenylendiamin hydriert. Das dabei erhaltene Phenylendiamin wird durch in der Benzimidazolchemie bekannte Verfahren unter Ringschluß in das gewünschte Zwischenprodukt, nämlich das 2-substituierte 5(6)-Hydroxymethylbenzimidazol, überführt.

Die Sulfonylbenzimidazolcarbonsäuren und ihre Hydrazide eignen sich normalerweise nur als Zwischenprodukte, die in die entsprechenden Ester oder Carboxamide überführt werden können. Die 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarbonsäure hemmt jedoch den Polio-I-Virus in einer Konzentration von 100 mg/ml (siehe Tabelle I).

Zur Herstellung der als Ausgangsprodukte benötigten Benzimidazole braucht man auch die entsprechenden substituierten o-Phenylendiamine. Hierzu kann man 3-Nitro-4-chlorbenzotrifluorid ammonieren und dann zu 3,4-Diaminobenzotrifluorid reduzieren. 2-(3,4-Diaminophenyl)essigsäure läßt sich beispielsweise durch Acetylieren von

2-(4-Aminophenyl)acetonitril mit Essigsäureanhydrid in Pyridin herstellen. Das dabei erhaltene 2-(4-Acetamidophenyl)acetonitril wird in Essigsäureanhydrid zu 2-(3-Nitro-4-acetamidophenyl)acetonitril nitriert. Das erhaltene Nitril wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert, wodurch man nach Neutralisation 2-(3-Nitro-4-aminophenyl)essigsäure erhält. Die Nitrosäure wird bei Raumtemperatur und einem Druck von $4,22 \text{ kg/cm}^2$ mit Palladium-auf-Kohle zu 2-(3,4-Diaminophenyl)essigsäure hydriert.

Die Säure kann mit C_1 - C_8 -Carbinolen in Gegenwart von Säurekatalysatoren verestert werden. In ähnlicher Weise geht die Herstellung von 2-(3,4-Diaminophenyl)propionsäure von 2-(4-Aminophenyl)propionitril aus, wobei wie oben bei der Herstellung von Diaminophenylessigsäure gearbeitet wird.

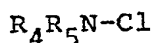
4-Cyano-o-phenylendiamin kann aus 4-Aminobenzonitril hergestellt werden, indem man diese Verbindung (a) zu 4-Acetamidobenzonitril acetyliert, (b) dieses zu 3-Nitro-4-acetamidobenzonitril nitriert, (c) aus der Nitroverbindung mit PCl_5 in Pyridin unter Bildung von 3-Nitro-4-aminobenzonitril die Acetylgruppe abspaltet und (d) die Nitrogruppe der dabei erhaltenen Verbindung bei einem Druck von $4,22 \text{ kg/cm}^2$ mit Raney-Nickel hydriert, wodurch man 3,4-Diaminobenzonitril (4-Cyano-o-phenylendiamin) erhält.

4-Methylsulfonyl-o-phenyldiamin läßt sich durch Nitrieren von (4-Chlorphenyl)methylsulfon herstellen, wodurch man zunächst (3-Nitro-4-chlorphenyl)methylsulfonat erhält. Die Chlorgruppe dieser Verbindung wird dann unter Bildung von (3-Nitro-4-aminophenyl)methylsulfon ammoniert. Das auf diese Weise erhaltene Nitrosulfon wird abschließend mit Ruthenium-auf-Kohle hydriert, wodurch man das 4-Methylsulfonyl-o-phenylendiamin erhält.

Die Benzimidazole, die als Ausgangsmaterialien für das obige Verfahren benötigt werden, lassen sich nach verschiedenen Verfahren herstellen. Die hierzu erforderlichen 2-(H)- und 2-Methylbenzimidazole können durch Cyclisieren der entsprechenden o-Phenylendiamine mit Ameisensäure oder Essigsäure nach dem von Phillips in J. Chem. Soc. 2398 (1928) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung der 2-Aminobenzimidazole erfolgt durch Cyclisieren von o-Phenylendiaminen mit Cyanogenbromid nach dem von Buttle et al in Bio. Chem. J. 32, 1101 (1938) beschriebenen Verfahren oder nach GB-PS 551 524. Äthyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylate werden von Paget et al. in J. Med. Chem. 12, 1010 (1969) beschrieben. Die als Ausgangsprodukte benötigten 2-Methylaminobenzimidazole können durch Cyclodesulfurierung der entsprechenden 1-(2-Aminophenyl)-3-methyl-2-thioharnstoffe mit Quecksilberoxid nach US-PS 3 455 948 hergestellt werden. Die Herstellung der 2-Acetamidobenzimidazol

erfolgt durch Acylieren der entsprechenden 2-Aminobenzimidazole. Beispiele solcher Benzimidazole, die mit den geeigneten Sulfonylchloriden umgesetzt werden können, sind die 2-(H)-, 2-Amino-, 2-Methyl-, 2-Methylamino- und 2-Acetamidobenzimidazole, die in Stellung 5(6) durch C_1 - C_8 -Alkoxy-carbonyl, C_1 - C_8 -Alkoxy-carbonylmethyl, 1-(C_1 - C_8 -Alkoxy-carbonyl)äthyl, Cyano, Methylsulfonyl oder Trifluormethyl substituiert sind.

Von den als Ausgangsprodukten benötigten Sulfonylchloriden sind Methansulfonylchlorid (Mesylchlorid), Isopropylsulfonylchlorid, Dimethylsulfamoylchlorid, Benzolsulfonylchlorid, 2-Thiophensulfonylchlorid und 2-Acetamido-4-methyl-5-thiazolsulfonylchlorid im Handel erhältlich. Die Herstellung von 3-Thiophensulfonylchlorid und 2-(oder 3)-Furansulfonylchlorid wird von Arcoria et al. beschrieben [siehe J. Org. Chem. 39, 1689 und 3595 (1974)]. 2-Thiazolsulfonylchlorid, 2-Thiadiazolsulfonylchlorid, 2-Methyl-5-thiadiazolsulfonylchlorid und 2-Methylamino-5-thiadiazolsulfonylchlorid kann man aus 2-Thiazolthiol, 2-Thiadiazolthiol, 2-Methyl-5-thiadiazolthiol und 2-Methylamino-5-thiadiazolthiol durch Oxydieren der Thiofunktion mit Brom oder Chlor in wässriger Lösung erhalten. Andere C_1 - C_5 -Alkyl- und C_3 - C_7 -Cycloalkylsulfonylchloride können hergestellt werden, indem man das geeignete Alkylthiol chloriert oder indem man Sulfurylchlorid mit Natriumalkylsulfonaten, die von den entsprechenden Carbinolen und Schwefelsäure abgeleitet sind, umsetzt. Die N,N-Dialkylsulfamoylchloride können nach dem von Bindely et al. in J. Am. Chem. Soc. 61, 3250 (1939) beschriebenen Verfahren durch Umsetzen eines sekundären Aminsalzes mit Sulfurylchlorid hergestellt werden. Wahlweise lassen sich diese Verbindungen auch durch Umsetzen eines Chloramins der Formel



mit Schwefeldioxid bei Temperaturen von -5 bis 30 °C herstellen. Die Chloramine werden durch Umsetzen der entsprechenden sekundären Amine mit Antimonpentachlorid, Natriumhypochlorit oder Sulfurylchlorid hergestellt.

Weitere Beispiele von Sulfonylchloriden, die mit den Benzimidazolen umgesetzt werden können, sind Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Amyl-1, Isoamyl-, sec.-Isoamyl- und tert.-Amylsulfonylchlorid.

Andere verwendbare Sulfamoylchloride sind Diäthyl-, Dipropyl-, N-Methyl-N-äthyl-, N-Methyl-N-propyl-, N-Äthyl-N-propyl-, N-Methyl-N-isopropyl-, N-Äthyl-N-isopropyl-, N-Propyl-N-isopropyl-, Diisopropyl-, Pyrrolidino-, Piperidino- und Morpholinosulfamoylchlorid.

Aus Gründen einer stets gleichen Nomenklatur werden die Sulfonylbenzimidazole als Sulfonylderivate bezeichnet. So bezeichnet man beispielsweise das durch Umsetzen von Dimethylsulfamoylchlorid mit Äthyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat erhaltene Reaktionsprodukt als Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat, und nicht als Äthyl-1-dimethylsulfamoyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wird durch folgende Untersuchungen ermittelt:

Untersuchungsverfahren

Nierenzellen (BSC-1) oder HeLa-Zellen (5-3) der Afrikanischen grünen Meerkatze läßt man in 25 ccm Falcon-Kolben bei einer Temperatur von 37 °C in Medium 199 mit 5 % inaktiviertem fetalem Rinderserum (FBS), Penicillin (150 Einheiten pro ml)

und Streptomycin (150 mg/ml) wachsen. Sobald zusammenfließende Monoschichten entstanden sind, entfernt man das überstehende Wachstumsmedium und gibt in jeden Kolben 0,3 ml einer entsprechenden Virenverdünnung (Echo-, Mengo-, Coxsackie-, Polio- oder Rhinovirus). Nach 1-stunden-langer Adsorption bei Raumtemperatur wird die mit Viren infizierte Zellenfläche mit einem Medium überdeckt, das einen Teil 1-prozentigen Ionagar Nr. 2 und einen Teil doppelstarkes Medium 199 mit FBS, Penicillin und Streptomycin enthält, und ferner Wirkstoffkonzentrationen von 100, 50, 25, 12, 6, 3 und 0 Mikrogramm pro Milliliter (mg/ml) aufweist. Der Kolben, der keinen Wirkstoff enthält, dient als Kontrolle für den Versuch. Die Stammlösungen der Sulfonylbenzimidazolverbindungen werden in Dimethylsulfoxid jeweils in Konzentrationen von 10^4 mg/ml hergestellt. Die die Polio-, Coxsackie-, Echo- und Mengoviren enthaltenden Kolben werden 72 Stunden bei 37 °C inkubiert, und den Kolben mit Rhinovirus inkubiert man 120 Stunden bei 32 °C. Auf den Flächen, auf denen der Virus zu einer Infektion geführt hat und sich in die Zellen reproduziert hat, sind Blättchen zu sehen. Jeder Kolben wird mit einer Lösung von 10 % Formalin und 2 % Natriumacetat versetzt, um den Virus zu inaktivieren und den Zellbelag auf der Oberfläche zu fixieren. Die Virusplättchen werden unabhängig von ihrer Größe nach Anfärben der umgebenden Zellflächen mit Kristallviolett ausgezählt. Die Plättchenauszahlung wird bei jeder Wirkstoffkonzentration mit der Kontrollauszahlung verglichen. Die Wirksamkeit der jeweils untersuchten Verbindung wird als prozentuale Plättchenreduktion oder prozentuale Hemmung angegeben. Wahlweise kann man die Wirkstoffkonzentration, die die Plättchenbildung um 50 % hemmt, als Maß für die Wirksamkeit verwenden. Die 50-prozentige Hemmung wird durch den Wert I_{50} ausgedrückt.

Die bei obigem Versuch erhaltenen Ergebnisse sind in Hemmwerten für den Poliovirus Typ I ausgedrückt, da dieser Virus leicht wächst und zu übereinstimmenden Ergebnissen führt. Die Wirksamkeit der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen wird jedoch auch gegenüber anderen Virenkulturen bestätigt. So hemmt beispielsweise Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat in Konzentrationen von 3,0 mg/ml Cocksackie (A9, A21, B5), Echovirus (Stämme 1-4), Mengorhinovirus (25 Stämme) und Polio (Typ I, II, III). Die bei obigem Versuch mit verschiedenen Sulfonylbenzimidazolen erhaltenen Ergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle I hervor.

T a b e l l e I

prozentuale Blättchenverringung (Polio I)

R ¹	R ²	R ³	Wirkstoffkonzentration (mg/ml)							
			100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
(CH ₃) ₂ N	H	6-CO ₂ C ₂ H ₅		64	0	0	0	0		
(CH ₃) ₂ N	CH ₃	6-CO ₂ C ₂ H ₅		90	80	50	22	0		
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	5-CO ₂ C ₂ H ₅			100	98	72	37	25	0
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	6-CO ₂ C ₂ H ₅		100	100	100	100	100	96	52
Methyl	NH ₂	6-CO ₂ C ₂ H ₅				87	51	24	0	0
Isopropyl	NH ₂	6-CO ₂ C ₂ H ₅				100	100	98	54	24
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	5-CF ₃	62	64	64	61	51	0		
Pyrrolidino	NH ₂	5(6)-CO ₂ C ₂ H ₅ ⁺		100	100	100	99	63		
Piperidino	NH ₂	5(6)-CO ₂ C ₂ H ₅ ⁺	toxisch	toxisch	toxisch	100	100	3		
Morpholino	NH ₂	5(6)-CO ₂ C ₂ H ₅ ⁺	100	99	99	86	3	0		
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	6-CO ₂ CH ₃				100	100	97	60	35
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	6-CO ₂ C ₄ H ₉				100	100	98	63	28
CH ₃ (C ₂ H ₅)N	NH ₂	6-CO ₂ C ₂ H ₅				100	100	100	83	51

509884/1134

Tabelle I (Fortsetzung)

Prozentuale Blättchenverringung (Polio I)

R ¹	R ²	R ³	Wirkstoffkonzentration (mg/ml)							
			100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
CH ₃ (C ₃ H ₇)N	NH ₂	6-CO ₂ C ₂ H ₅				100	100	90	52	35
(C ₂ H ₅) ₂ N	NH ₂	6-CO ₂ C ₂ H ₅				100	100	87	43	25
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	6-COOH	50		34		23	17		
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	5-CONH ₂	55	32	30	25	23	8		
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	6-CONH ₂	100	100	100	78	43	36	27	
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	5-CONHC ₂ H ₅	97	54	21	7				
(CH ₃) ₂ N	NH ₂	6-CONHC ₂ H ₅	100	100	100	99	80	40	9	

+ Isomerenmische

ORIGINAL INSPECTED

509884/1134

2528846

Die Wirkstoffkonzentrationen verschiedener Ester, die keine Äthylester sind, und die die Virusblättchenbildung um 50 % (I_{50}) hemmen, sind in folgenden Tabellen II und III zusammengefaßt.

T a b e l l e II

Virushemmung (I_{50}) durch Ester von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäuren

Ester ⁺	I_{50} (mg/ml)		
	Polio I	Rhino 3	Coxsackie A21
(6) Methyl	3	0,75	3
Propyl	1,5	3	1,5
(6)-Isopropyl	0,35	0,75	1,5
Allyl	3-6		
Propargyl	3-6		
Butyl	3	0,75	3
(5)-Isobutyl	3	3-6	3
(6)-Neopentyl	0,75	0,75	1,5
(5)-Neopentyl	3		
Octyl	50		
(6)-Cyclohexyl	0,35	1,5	0,75
Cyclohexylmethyl	3-6	1,5	
Benzyl	6		
alpha-Methylbenzyl	3		

⁺Falls der verwendete Wirkstoff ein Isomer ist, dann ist dies durch die jeweils vor dem Esterrest befindliche Zahl in Klammern angegeben, wenn nichts angegeben ist, dann ist der verwendete Wirkstoff ein isomeres Gemisch. Unter mg/ml wird die Wirkstoffkonzentration in mg/ml verstanden.

ORIGINAL INSPECTED

509884/1134

T a b e l l e III

Virushemmung (I_{50}) durch Ester von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäuren

Ester ⁺	I_{50} (mg/ml)		
	Polio I	Rhino 3	Coxsackie A21
Isopropyl	0,75		
(5)-Isobutyl	3		
(6)-Isobutyl	0,75	< 3	0,75 - 1,5
Neopentyl	1,5-3		
sec.-Butyl	0,75		
(5)-Cyclopropylmethyl	6		
(6)-Cyclopropylmethyl	0,75-1,5		1,5
Cyclohexylmethyl	3		1,5-3
3-Methylcyclohexylmethyl	3		
1-(Cyclopropyl)äthyl	0,75	< 5	1,5
Cyclobutyl	0,35	< 5	1,5
Cyclohexyl	1,5		
(6)-Phenyl	3-6		

⁺Falls der verwendete Wirkstoff ein Isomer ist, dann ist dies durch die jeweils vor dem Esterrest befindliche Zahl in Klammern angegeben, wenn nichts angegeben ist, dann ist der verwendete Wirkstoff ein isomeres Gemisch. Unter mg/ml wird die Wirkstoffkonzentration in mg/ml verstanden.

Die erfindungsgemäßen Sulfonylbenzimidazole wurden als reine Verbindungen und als Isomerengemische untersucht. Beide Isomeren hemmen das Virenwachstum, wobei das 6-Isomer im allgemeinen wirksamer ist als das 5-Isomer. So wird beispielsweise durch Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat Polio-I-Virus bei einer Konzentration von nur 3,0 mg/ml völlig gehemmt. Bei einem 5-Isomer erfolgt eine völlige Hemmung bei einer Konzentration von 12,0 mg/ml.

Zu den bevorzugten Verbindungen der Formel I gehören die 1-(C₁-C₅)-Alkylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylatester. Besonders bevorzugt sind dabei die 1-(Aminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylatester. Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind die Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Neopentyl-, Cyclobutyl-, Cyclohexyl- und 1-(Cyclopropyl)äthylester der 1-(N,N,-Dialkyldiaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäuren. Die 6-Isomeren werden gegenüber den 5-Isomeren bevorzugt.

Verbindungen, die unter die oben angegebene Formel I fallen, unterdrücken das Wachstum verschiedener Viren nach Zusatz zu einem Medium, in dem der Virus wächst. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in wässriger Lösung, vorzugsweise zusammen mit einem oberflächenaktiven Mittel, zur Dekontaminierung von Oberflächen, auf denen Polio-, Coxsackie- oder Rhinoviren oder sonstige Viren vorhanden sind, verwendet werden, und derartige Oberflächen sind beispielsweise in Krankenhäusern verwendete Glaswaren sowie die Arbeitsflächen in Hospitälern und ähnliche Flächen bei der Herstellung von Nahrungsmitteln.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können darüberhinaus warmblütigen Tieren sowie Menschen in Dosen von 1 bis 300 mg pro kg Körpergewicht verabreicht werden. Die Verabreichung kann je nach Bedarf periodisch wiederholt werden. Die antivirale Verbindung wird im allgemeinen alle 4 bis 6 Stunden verabfolgt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise in Kombination mit einem oder mehreren Adjuvantien eingesetzt, die sich für die jeweilige Verabreichungsart eignen. So modifiziert man die erfindungsgemäßen Wirkstoffe im Falle einer oralen Verabreichung beispielsweise mit pharmazeutischen Verdünnungsmitteln und Trägern, wie Lactose, Saccharose, Stärkelpulver, Cellulose, Talkum, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Calciumsulfat, Akazienpulver, Gelatine, Natriumalginat, Natriumbenzoat oder Stearinsäure. Zubereitungen dieser Art lassen sich für eine bequeme Verabreichung zu Tabletten formulieren oder in Kapseln einschließen. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe auch parenteral verabfolgt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ferner mit einer Flüssigkeit vermischt und als Nasentropfen oder Intranasspray verabfolgt werden.

Typische erfindungsgemäße Sulfonylbenzimidazole sind folgende Verbindungen:

- 1-Methylsulfonyl-2-amino-5(6)-cyanobenzimidazol,
- 1-Äthylsulfonyl-2-methyl-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,
- 1-Propylsulfonyl-2-amino-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,
- 1-Isopropylsulfonyl-2-methylamino-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,
- 1-Butylsulfonyl-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,
- 1-Isobutylsulfonyl-2-methyl-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,
- 1-(sec.-Butylsulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxamid,

1-(tert.-Butylsulfonyl)-2-methylamino-5(6)-1H-benzimidazol-carbonsäurehydrazid,

Neopentyl-1-cyclopentylsulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazol-carboxylat,

1-Morpholinosulfonyl-2-amino-5(6)-N-propylbenzimidazol-carboxamid,

Propargyl-1-piperidinosulfonyl-2-methylamino-5(6)-1H-benzimidazolcarboxylat,

1-(2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-amino-5(6)-N-methoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Dipropylaminsulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-äthylbenzimidazol-carboxamid,

1-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-5(6)-benzimidazol-carbonsäure-alpha-methylbenzylester,

1-(N-Methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-N-isopropoxybenzimidazolcarboxamid,

1-(2-Thiophen)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-Piperidinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-(N-Methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

Neopentyl-1-isopropylsulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Propargyl-1-cyclohexylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(N-Methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

1-Cyclopropylsulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

1-Piperidinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

1-Amylsulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure,

1-Isoamylsulfonyl-2-methyl-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-(sec.-Isoamylsulfonyl)-2-amino-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,

1-(tert.-Amylsulfonyl)-2-methylamino-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,

1-(N-Methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-methyl-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,

1-(N-Methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,

1-(N-Methyl-N-isopropylaminosulfonyl)-2-methylamino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-Diäthylaminosulfonyl-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,

1-(N-Äthyl-N-propylaminosulfonyl)-2-methyl-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,

1-(N-Äthyl-N-isopropylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxamid,

1-Dipropylaminosulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid,

1-(N-Propyl-N-isopropylaminosulfonyl)-5(6)-benzimidazolcarbonsäure,

1-Diisopropylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-Benzolsulfonyl-2-amino-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,

1-Pyrrolidinosulfonyl-2-methylamino-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,

1-Benzolsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

Cyclobutyl-1-(2-thiazol)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-(2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-N-butylbenzimidazolcarboxamid,

1-Cyclopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-(3-Furan)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cyclopropyl)äthylester,

1-(2-Thiophen)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-butoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Diäthylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-N-butylbenzimidazol-carboxamid,

Neopentyl-1-cyclohexylsulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazol-carboxylat,

Allyl-1-(2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Propargyl-1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-N-propylbenzimidazolcarboxamid,

1-Isopropylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-cyclobutylmethylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbon-säure-1-(cyclohexyl)äthylester,

1-(2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-alpha-methylbenzylester,

1-Cycloheptylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cycloheptyl)äthylester,

1-Piperidinosulfonyl-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-Morpholinosulfonyl-2-methyl-5(6)-methylsulfonylbenzimidazol,

1-Methylsulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2,2,4-trimethyl-1-pentylester,

1-Äthylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-isooctylester,

1-Propylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2-äthylhexylester,

1-Isopropylsulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2-octylester,

1-Butylsulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2-heptylester,

1-Isobutylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-octylester,

1-(sec.-Butylsulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-heptylester,

1-(tert.-Butylsulfonyl)-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäureheptylester,

1-Amylsulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäureoctylester,

1-Isoamylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-4-methyl-2-pentylester,

1-(1,2-Dimethylpropylsulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäureisooctylester,

1-(tert.-Amylsulfonyl)-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurepropylester,

Propargyl-1-pyrrolidinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Cyclobutyl-1-(N-methyl-N-isopropylaminosulfonyl)-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-amino-5(6)-N-isopropylbenzimidazolcarboxamid,

1-(2-Thiophen)sulfonyl-2-methyl-5(6)-N-isopropoxybenzimidazol-carboxamid,

Neopentyl-1-(2-thiazol)sulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazol-carboxylat,

Allyl-1-piperidinosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Neopentyl-1-(2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-sulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(N-Methyl-N-propylaminosulfonyl)-5(6)-benzimidazolcarboxylat-1-(cyclobutyl)äthylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbon-säurephenylester,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurephenylester,

1-Cyclopropylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbon-säure-1-(cyclopropyl)äthylester,

Propargyl-1-dipropylaminosulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(2-Furan)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-cyclopropylmethylester,

1-Benzolsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurecyclopropylmethylester,

Cyclobutyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-phenylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2,2,4-trimethyl-1-pentylester,

1-(N-Methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäureisopropylester,

1-(N-Methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurebutylester,

1-(N-Methyl-N-isopropylaminosulfonyl)-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäureisobutylester,

1-Diäthylaminosulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehexylester,

1-(N-Äthyl-N-propylaminosulfonyl)-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2-heptylester,

1-(N-Äthyl-N-isopropylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäuremethylester,

1-Dipropylaminosulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäureisobutylester,

1-(N-Propyl-N-isopropylaminosulfonyl)-5(6)-benzimidazolcarbonsäurepropylester,

1-Diisopropylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2-äthylhexylester,

1-Benzolsulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurebutylester,

1-Pyrrolidinosulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-2-octylester,

509884/1134

1-Piperidinosulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäureheptylester,

1-Morpholinosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-
2-äthyl-1-butylester,

Neopentyl-1-(1,3,5-thiadiazol-2-yl)sulfonyl-2-methylamino-
5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Benzolsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-
cycloheptylmethylester,

Neopentyl-1-morpholinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazol-
carboxylat,

Cyclohexyl-1-cyclohexylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazol-
carboxylat,

Benzyl-1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-
benzimidazolcarboxylat,

Allyl-1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-5(6)-
benzimidazolcarboxylat,

Allyl-1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Propargyl-1-benzolsulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazol-
carboxylat,

Cyclobutyl-1-(2-acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-
2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Neopentyl-1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-
methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Pyrrolidinosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbon-
säure-1-(cyclopropyl)äthylester,

Benzyl-1-(2-thiophen)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazol-carboxylat,

Propargyl-1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

Isopropyl-1-(3-furan)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Cyclobutylsulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cyclopropyl)äthylester,

Cyclobutyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

2-(1-Methylsulfonyl-2H-benzimidazol-5-yl)essigsäure-4-methyl-2-pentylester,

2-(1-Benzolsulfonyl-2-methylbenzimidazol-5-yl)essigsäure-2-methyl-1-pentylester,

2-(1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamidobenzimidazol-5-yl)-essigsäureäthylester,

2-(1-Morpholinosulfonyl-2-aminobenzimidazol-5-yl)essigsäure-tert.-butylester,

2-(1-Methylsulfonyl-2H-benzimidazol-5-yl)propionsäure-methylester,

2-(1-Benzolsulfonyl-2-aminobenzimidazol-5-yl)propionsäure-isopropylester,

2-(1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamidobenzimidazol-5-yl)-propionsäure-sec.-butylester,

2-(1-Pyrrolidinosulfonyl-2-methylaminobenzimidazol-5-yl)-
propionsäureisooctylester,

2-(1-Diisopropylaminosulfonyl-2-methylbenzimidazol-5-yl)-
propionsäure-2-äthylhexylester,

1-Methylsulfonyl-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-Benzolsulfonyl-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-Isopropylsulfonyl-2-acetamido-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-Pyrrolidinosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-(N-Äthyl-N-propylaminosulfonyl)-2-acetamido-5(6)-cyano-
benzimidazol,

Neopentyl-1-(N-methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-acetamido-
5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-5(6)-benzimidazol-
carbonsäure-alpha-methylbenzylester,

Propargyl-1-(N-methyl-N-isopropylaminosulfonyl)-2-acet-
amido-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Cyclopropylsulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbon-
säurehydrazid,

1-(2-Thiophen)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazol-
carboxamid,

1-(N-Äthyl-N-propylaminosulfonyl)-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarboxamid,

1-Piperidinosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid,

1-Benzolsulfonyl-2-acetamido-5(6)-N-äthoxybenzimidazolcarboxamid,

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-N-isopropoxybenzimidazolcarboxamid,

1-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxamid,

1-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)sulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid,

1-Dipropylaminosulfonyl-2-methyl-5(6)-benzimidazolcarboxylatphenylester,

1-Dimethylaminosulfonyl-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid,

1-(2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäurehydrazid,

1-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)sulfonyl-2-methylamino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cyclopropyl)äthylester,

Allyl-1-butylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat,

1-Benzolsulfonyl-2-amino-5(6)-cyanobenzimidazol,

1-Benzolsulfonyl-2-methylamino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,

1-Benzolsulfonyl-2-acetamido-5(6)-trifluormethylbenzimidazol,
1-Benzolsulfonyl-2-methyl-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,
1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol,
1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol
und
1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-trifluormethylbenzimidazol.

Die Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel I wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

B e i s p i e l 1

Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-5-benzimidazolcarboxylat

4,8 g (25,0 mMol) Äthyl-5-benzimidazolcarboxylat werden unter Rühren in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die so erhaltene Lösung versetzt man dann sorgfältig portionsweise mit 1,3 g (27,0 mMol) Natriumhydrid in Form einer 50-prozentigen Dispersion in Mineralöl, worauf 5 ml trockenes Dimethylformamid zugegeben werden. Im Anschluß daran werden 25 mMol (3,6 g) Dimethylsulfamoylchlorid in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Durch anschließendes Eindampfen des Reaktionsgemisches zur Trockne im Vakuum bleibt ein Öl zurück. Das Öl wird mit 200 ml Wasser behandelt und in ein gleiches Volumen Wasser gegossen. Hierin verfestigt sich das Öl nach Stehenlassen, und das Wasser wird dann dekantiert. Der entstandene wachsartige Feststoff wird in Äthylacetat aufgenommen, worauf man die Lösung mit Aktivkohle entfärbt. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wird das Filtrat auf ein Drittel seines

ursprünglichen Volumens eingeengt. Beim Stehenlassen über Nacht kristallisiert das Produkt aus. Das kristalline Produkt wird mit einer geringen Menge Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und gesammelt. Hierbei erhält man 5,0 g Äthyl-1-(dimethylaminosulfonyl)-5-benzimidazolcarboxylat.

Analyse für $C_{12}H_{15}N_3O_4S$, MG. 297

berechnet: C 48,48; H 5,09; N 14,13;

gefunden: C 48,42; H 5,20; N 14,14.

B e i s p i e l 2

Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-methyl-6-benzimidazolcarboxylat

5,1 g (25 mmol) Äthyl-2-methylbenzimidazol-5-carboxylat werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gerührt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch versetzt man mit 1,3 g Natriumhydrid in Form einer 50-prozentigen Suspension in Mineralöl, und anschließend werden 5 ml Dimethylformamid (DMF) zugegeben. Sodann setzt man 25 ml (3,6 g) Dimethylsulfonylchlorid in 10 ml THF zu und erhitzt das Reaktionsgemisch unter Rühren 6 Stunden zum Rückfluß. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wird zur Entfernung von Mineralöl mit n-Hexan behandelt, worauf man das Hexan dekantiert. Der Rückstand wird anschließend mit Methanol behandelt. Das hierbei aus Methanol ausfallende Produkt wird gesammelt, wodurch man 300 mg Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-methyl-6-benzimidazolcarboxylat erhält, das bei etwa 124 - 126 °C schmilzt. Die Struktur des farblosen 6-Isomers wird durch das NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid bestätigt.

Analyse für $C_{13}H_{17}N_3O_4S$, MG 311

berechnet: C 50,15; H 5,50; N 13,50;

gefunden: C 49,97; H 5,67; N 13,23.

B e i s p i e l 3

Äthyl-1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat

5 g (25,0 mMol) Äthyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat und 3 ml Triäthylamin werden mit 150 ml Aceton gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend unter Rühren tropfenweise mit 3,6 g (25,0 mMol) Isopropylsulfonylchlorid, das in 10 ml Aceton gelöst wird, versetzt. Anschließend erhitzt man das Reaktionsgemisch 20 Stunden zum Rückfluß. Das dabei erhaltene Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen filtriert, worauf man das Filtrat im Vakuum zur Trockne eindampft. Der Rückstand wird in einer minimalen Menge Methanol aufgenommen, und man läßt das Ganze dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das dabei erhaltene kristalline Produkt wird abfiltriert und dann mit einer geringen Menge Methanol sowie Äther gewaschen. Aus den vereinigten Waschlaugen erhält man eine zweite Ernte, so daß die Ausbeute insgesamt 280 mg Äthyl-1-(isopropylsulfonyl)-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat beträgt, das bei etwa 165 - 167 °C schmilzt und in Form farbloser Kristalle vorliegt. Dieses Material wird durch magnetische Kernresonanzmessung (NMR) in Dimethylsulfoxid als 6-Isomer identifiziert.

Die Gewinnung des 5-Isomer erfolgt aus dem ursprünglichen Methanolfiltrat, wodurch man 365 mg Äthyl-1-isopropylsulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat erhält, das bei etwa 166 - 168 °C schmilzt und in Form oranger Kristalle vorliegt. Die Struktur dieser Verbindung wird durch NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid bestätigt.

Analyse für $C_{13}H_{17}N_3O_4S$, MG 311

berechnet: C 50,15; H 5,50; N 13,50;

gefunden:

5-Isomer: C 49,86; H 5,48; N 13,24;

6-Isomer: C 49,92; H 5,26; N 13,44.

B e i s p i e l 4

Äthyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazol- carboxylat

10 g (50,0 mMol) Äthyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat und 10 ml Triäthylamin werden in 40 ml trockenem Aceton gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 8 g (50,0 mMol) N-Methyl-N-äthylsulfamoylchlorid verrührt und 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das erhaltene Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum auf die Hälfte seines ursprünglichen Volumens eingeengt. Man läßt das Ganze über Nacht stehen, wodurch aus der Lösung das Gemisch der Isomeren auskristallisiert. Das Produktgemisch wird gesammelt und mit einer geringen Menge kaltem Methanol gewaschen.

Analyse für $C_{12}H_{28}N_4O_4S$, MG 326

berechnet: C 47,84; H 5,56; N 17,17;

gefunden: C 48,09; H 5,49; N 16,97.

B e i s p i e l 5

Äthyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-6-benzimidazol-
carboxylat

4,6 g (14 mMol) eines Isomerengemisches aus Äthyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat, 1,7 g (30 mMol) Kaliumhydroxid und 50 mg Wasser werden unter Rühren 45 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der unlösliche 6-Isomeräthylester abfiltriert. Hierbei erhält man eine Ausbeute von 450 mg Äthyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat, das bei etwa 170 - 171 °C schmilzt.

Analyse für $C_{13}H_{18}N_4O_4S$, MG 326

berechnet: C 47,84; H 5,56; N 17,17;

gefunden: C 47,76; H 5,66; N 16,95.

Das basische Filtrat wird mit 1n Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Durch Sammeln des dabei ausfallenden Feststoffes erhält man 2 g 1-(N-Methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5-benzimidazolcarbonsäuremonohydrat vom Smp. 197 - 199 °C.

Analyse für $C_{11}H_{14}N_4O_4S \cdot H_2O$, MG 316

berechnet: C 41,77; H 5,07; N 17,72;

gefunden: C 42,62; H 4,49; N 17,89.

Durch weiteres Ansäuern des neutralen Filtrats gelangt man zu einer kleinen Menge eines Gemisches aus den 5- und 6-Carbonsäuren.

B e i s p i e l 6

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol

(A) 2-Amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol

24,6 g Äthyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat werden unter Stickstoff in 600 ml Tetrahydrofuran (THF) suspendiert. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird dann unter Rühren tropfenweise derart mit 96 ml (0,36 Mol) Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)aluminiumhydrid (RED-AL) in 400 ml THF versetzt, daß die Temperatur nicht auf über 35 °C steigt. Anschließend wird das Gemisch etwa 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Hierauf zersetzt man den Überschuß an RED-AL durch Zugabe von 30 ml Wasser. Das Gemisch wird filtriert, worauf man das Filtrat im Vakuum zur Trockne eindampft. Der erhaltene schaumige Rückstand wird mit 150 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser behandelt. Die wässrige emulgierte Phase wird abgetrennt. Durch Filtrieren der wässrigen Phase erhält man einen gelben Feststoff. Das wässrige Filtrat wird im Vakuum zu einer zweiten Ernte eingedampft. Die vereinigte Ausbeute beträgt 12,3 g (65 %) an rohem 2-Amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol. Aus diesem Material wird eine analytische Probe des Isomerengemisches hergestellt.

Analyse für $C_8H_9N_3O$, MG 163

berechnet: C 58,88; H 5,56; N 25,75;

gefunden: C 58,65; H 5,48; N 25,54.

(B) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol

4,9 g (30 mMol) 2-Amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol werden in 40 ml Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird dann mit 3,0 g (30 mMol) Triäthylamin versetzt, worauf 4,32 g (30 mMol) Dimethylsulfamoylchlorid zugegeben werden. Das

509884/1134

ORIGINAL INSPECTED

Gemisch wird etwa 17 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Gemisch in 25 ml Wasser gegossen. Das wässrige Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird der Reihe nach mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Chloroformlösung wird filtriert und getrocknet. Durch Eindampfen der Chloroformlösung zur Trockne im Vakuum erhält man 5,5 g (66 %) rohes Produkt in Form eines isomeren Gemisches.

7 g des obigen rohen isomeren Gemisches werden über Woelm-Silicagel unter Verwendung von Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Nachdem 6 Liter Eluiermittel durch die Säule geströmt sind, wird das 6-Isomer aufgefangen. Hierbei erhält man eine Ausbeute von 1,02 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-hydroxymethylbenzimidazol, das nach Umkristallisieren aus Äthylacetat-Methanol bei 182 - 183 °C schmilzt.

Analyse für $C_{10}H_{14}N_4O_3S$, MG 270

berechnet: C 44,43; H 5,22; N 20,73;

gefunden: C 44,37; H 5,18; N 20,44.

Nach den in den Beispielen 1 bis 6 beschriebenen Verfahren stellt man unter Verwendung geeigneter substituierter Benzimidazole als Ausgangsmaterialien folgende Verbindungen her:

B e i s p i e l 7

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarbonsäurehydrazid, Smp. 229 - 230 °C (Zers.)

berechnet: C 40,30; H 4,70; N 28,20;

gefunden: C 40,21; H 4,54; N 28,33.

B e i s p i e l 8

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarbonsäure-
hydrazid-hydrat, Smp. 205 - 206 °C

berechnet: C 37,97; H 5,06; N 26,58;
gefunden: C 38,40; H 4,41; N 26,15.

B e i s p i e l 9

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxamid-
hydrat, Smp. 208 - 209 °C

berechnet: C 39,87; H 4,98; N 23,25;
gefunden: C 40,05; H 4,78; N 22,81.

B e i s p i e l 10

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarboxamid,
Smp. 206 - 208 °C

berechnet: C 42,40; H 4,63; N 24,72;
gefunden: C 43,56; H 4,53; N 24,60.

B e i s p i e l 11

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-N-äthylbenzimidazol-
carboxamid, Smp. 155 - 160 °C

berechnet: C 46,29; H 5,50; N 22,49;
gefunden: C 46,54; H 5,24; N 21,93.

ORIGINAL INSPECTED

509884/1134

B e i s p i e l 12

1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-N-äthylbenzimidazolcarboxamid,
Smp. 215 - 216 °C

berechnet: C 46,29; H 5,50; N 22,49;

gefunden: C 46,11; H 5,35; N 22,25.

B e i s p i e l 13

Äthyl-1-(2-thiophen)sulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazol-
carboxylat

berechnet: C 47,85; H 3,73; N 11,96;

gefunden: C 47,67; H 3,84; N 11,76.

B e i s p i e l 14

Äthyl-1-(2-acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl-2-amino-
5(6)-benzimidazolcarboxylat, Smp. 190 - 202 °C (Zers.)

berechnet: C 45,39; H 4,02; N 16,54;

gefunden: C 45,52; H 4,43; N 15,94.

B e i s p i e l 15

Äthyl-1-(2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)sulfonyl-2-amino-
5(6)-benzimidazolcarboxylat

berechnet: C 40,83; H 3,69; N 21,98;

gefunden: C 40,59; H 3,94; N 21,78.

B e i s p i e l 16

Äthyl-1-(N-methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat, Smp. 140 - 148 °C

berechnet: C 49,40; H 5,92; N 16,46;

gefunden: C 49,30; H 6,13; N 16,37.

B e i s p i e l 17

Äthyl-1-diäthylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat, Smp. 142 - 143 °C

berechnet: C 49,40; H 5,92; N 16,46;

gefunden: C 49,73; H 5,90; N 16,18.

B e i s p i e l 18

Äthyl-1-benzolsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat

berechnet: C 55,64; H 4,38; N 12,17;

gefunden: C 55,86; H 4,48; N 12,22.

509884/1134

ORIGINAL INSPECTED

T a b e l l e IV

Ester von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäuren

Nr.	Ester ⁺	Schmelzpunkt in °C	berechnet		Analyse (Prozent)			N
			C	H	C	H	gefunden	
19	(6)-Methyl	211 - 213	44,29	4,73	18,78	45,28	4,72	18,21
20	(5)-Äthyl	167 - 168	46,29	4,86	18,00	46,01	5,05	17,55
21	(6)-Äthyl	201 - 202	46,29	4,86	18,00	45,99	5,04	17,87
22	Propyl		47,84	5,57	17,17	47,62	5,31	16,92
23	(6)-Isopropyl	173 - 175	47,84	5,56	17,17	48,08	5,42	16,96
24	(6)-Butyl	150 - 153	49,40	5,92	16,40	49,64	5,98	16,20
25	(6)-Isobutyl	197 - 198	49,40	5,92	16,46	49,67	5,97	16,56
26	(5)-Neopentyl	157 - 160	50,83	6,26	15,81	51,06	6,03	15,75
27	(6)-Neopentyl	196 - 198	50,83	6,26	15,81	50,99	6,05	15,99
28	(6)-Cyclohexyl	180 - 184	52,44	6,05	15,29	52,67	6,29	15,48
29	Octyl		54,53	7,12	14,13	54,26	6,87	13,85
30	Cyclohexylmethyl		53,68	6,32	14,74	53,85	6,38	13,71

509884/1134

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle IV (Fortsetzung)

Analyse (Prozent)

Schmelzpunkt
in °C

gefunden

berechnet

<u>Nr.</u>	<u>Ester⁺</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
31	alpha-Methylbenzyl	55,66	5,19	14,42	56,83	5,41	13,87
32	Allyl	48,29	4,68	17,33	48,50	4,47	17,30
33	Propargyl	48,59	4,08	17,44	48,32	4,06	17,31
34	Benzyl	54,27	5,02	15,33	54,64	4,95	15,95

⁺Die in Klammern angegebene Zahl bedeutet, daß es sich dabei um ein Esterisomer handelt, der Ester ist sonst ein Isomerenmisch.

509884/1134

ORIGINAL INSPECTED

T a b e l l e V

Ester von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolcarbonsäuren

Nr.	Ester ⁺	Schmelzpunkt in °C	berechnet			Analyse (Prozent)			gefunden
			C	H	N	C	H	N	
35	(5)-Äthyl	167 - 168	47,45	5,12	15,81	47,60	5,19		
36	(6)-Äthyl	201 - 202	47,45	5,12	15,81	47,28	5,16		
37	Isopropyl		48,90	5,47	15,21	48,92	5,76		
38	(5)-Isobutyl	105 - 108	50,25	5,80	14,65	50,24	5,69		
39	(6)-Isobutyl	151 - 152	50,25	5,80	14,65	50,46	5,68		
40	sec.-Butyl		50,26	5,76	14,66	49,94	5,60		
41	Cyclobutyl		50,52	5,30	14,73	50,39	5,08		
42	Neopentyl		51,52	6,06	14,14	51,73	5,98		
43	Cyclohexyl		52,93	5,92	13,72	53,04	5,68		
44	(5)-Cyclopropylmethyl	109 - 112	50,79	4,79	14,81	50,58	5,00		
45	(6)-Cyclopropylmethyl	146 - 149	50,79	4,79	14,81	50,55	5,02		
46	1-Cyclopropyläthyl		51,76	5,62	14,20	51,47	5,40		

509884/1134

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle V (Fortsetzung)

Analyse (Prozent)

Schmelzpunkt
in °C

gefunden

berechnet

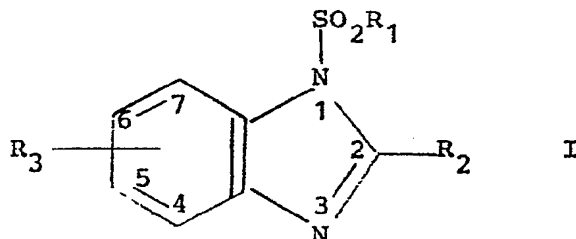
<u>Nr.</u>	<u>Ester⁺</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37	Cyclohexylmethyl	54,01	6,20	13,26	53,94	6,01	13,16
38	(3-Methylcyclohexyl)methyl	53,03	6,47	12,83	54,87	6,66	12,68
39	(5)-Phenyl	169 - 170	4,75	13,89	53,88	4,59	13,61
40	(6)-Phenyl	215 - 220	4,75	13,89	53,73	5,03	13,79

⁺Die in Klammern angegebene Zahl bedeutet, daß es sich dabei um ein Esterisomer handelt, der Ester ist sonst ein Isomergemisch.

ORIGINAL INSPECTED

P a t e n t a n s p r ü c h e

- (1.) 1-Sufonyl-2,5(6)-substituierte-benzimidazole der Formel I



worin

- R_1 für C_1 - C_5 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Thiazol-2-yl, 2-Acetamido-4-methylthiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-Methyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl oder R_4R_5N - steht, wobei die Substituenten R_4 und R_5 unabhängig voneinander C_1 - C_3 -Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino bedeuten,
- R_2 Wasserstoff, Methyl, Amino, Acetamido oder Methylamino ist,
- R_3 für C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Propargyloxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)oxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)methyloxycarbonyl, 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)äthyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, alpha-Methylbenzyloxycarbonyl, Phenoxy-carbonyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonylmethyl, 1-(C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl)äthyl, Hydrazinocarbonyl, Carboxy, Carboxyamido, N-(C_1 - C_4 -Alkyl)carboxyamido, N-(C_1 - C_4 -Alkoxy)-carboxyamido, Hydroxymethyl, Cyano, Methylsulfonyl oder Trifluormethyl steht und sich der Substituent R_3 in Stellung 5 oder 6 befindet.

509884/1134

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R_1 für C_1 - C_5 -Alkyl steht, der Substituent R_2 Amino bedeutet und der Substituent R_3 für C_1 - C_8 -Alkoxy-carbonyl, Allyloxycarbonyl, Propargyloxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cyclo-alkyl)oxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)methyloxycarbonyl, 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)äthyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, alpha-Methylbenzyloxycarbonyl oder Phenoxycarbonyl steht.

3. Äthyl-1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazol-carboxylat nach Anspruch 1 oder 2.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekenn-zeichnet, daß der Substituent R_1 für R_4R_5N - steht, wobei die Substituenten R_4 und R_5 für C_1 - C_3 -Alkyl stehen, der Substituent R_2 Amino bedeutet und der Substituent R_3 für C_1 - C_8 -Alkoxy-carbonyl, Allyloxycarbonyl, Propargyloxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)oxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)methyloxycar-bonyl, 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)äthyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, alpha-Methylbenzyloxycarbonyl oder Phenoxycarbonyl steht.

5. Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benz-imidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.

6. Isopropyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.

7. Neopentyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benz-imidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.

8. Cyclobutyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.

509884/1134

ORIGINAL INSPECTED

BRD

- 55 -

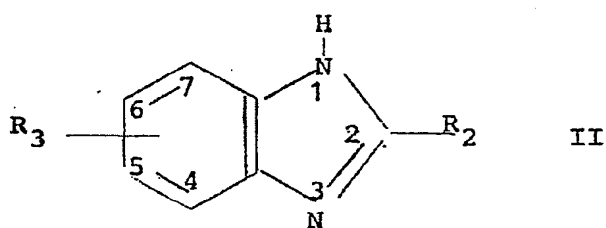
9. Cyclohexyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.
10. 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarbonsäure-1-(cyclopropyl)äthylester nach Anspruch 1 oder 4.
11. Äthyl-1-(N-methyl-N-äthylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.
12. Äthyl-1-(N-methyl-N-propylaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.
13. Äthyl-1-diäthylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 4.
14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R_1 Phenyl bedeutet, der Substituent R_2 Amino ist und der Substituent R_3 für C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Propargyloxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)-oxycarbonyl, (C_3 - C_7 -Cycloalkyl)methyloxycarbonyl, 1-(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)äthyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, alpha-Methylbenzyloxycarbonyl oder Phenoxycarbonyl steht.
15. Äthyl-1-benzolsulfonyl-2-amino-5(6)-benzimidazolcarboxylat nach Anspruch 1 oder 14.
16. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Substituent R_3 in Stellung 6 befindet.

509884/1134

BRD

- 56 -

17. Verfahren zur Herstellung von 1-Sulfonyl-2,5(6)-substituierten-benzimidazolen der in Anspruch 1 genannten Formel I, worin die Substituenten R_1 , R_2 und R_3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein tautomeres Benzimidazol der Formel II



mit einem Sulfonylchlorid der Formel R_1SO_2Cl , worin der Substituent R_1 obige Bedeutung hat, umsetzt und die dabei erhaltenen Gemische gewünschtenfalls in ihre 5- sowie 6-Isomeren auftrennt.